

(110) Numbers of the publication		
(110) Numbers of the publication		
(140) Dates of the publication	1995.04.20	R
(190) Countries of the publication		50
(210) Registration numbers of the application		
(220) Dates of application	1991.07.04	
(460) Dates of the publication of the formula of the invention		19
(516) Numbers of edition МПК	6	
(511) Basic indexes МПК	A61K38/21	
The name	METHOD FOR REHABILITATION OF PATIENTS HAVING RADIATION AFFECTION	
(711) Names of the applicant	Nauchno-issledovatel'skij institut ehpidemiologii i mikrobiologii im. N.F.Gamalei (RU)	
(711) Names of the applicant	Institut biofiziki (RU)	
(711) Names of the applicant	Institut mikrobiologii i virusologii AN Ukrainy (UA)	
(711) Names of the applicant	Moskovskij oblastnoj nauchno-issledovatel'skij institut akusherstva i ginekologii (RU)	
(711) Names of the applicant	Moskovskij meditsinskij stomatologicheskij institut im. N.A. Semashko (RU)	
(711) Names of the applicant	Nauchno-proizvodstvennyj tsentr meditsinskoj biotekhnologii (RU)	
(721) Names of the inventor	Kuznetsov Vladimir Pavlovich [RU]	
(721) Names of the inventor	Beljaev Dmitrij L'vovich [RU]	
(721) Names of the inventor	Babajants Alla Artemovna [RU]	
(721) Names of the inventor	Gritsenko Lidija Ivanovna [RU]	
(721) Names of the inventor	Khatuntseva Natalija Vladimirovna [RU]	
(721) Names of the inventor	Frolova Irina Sergeevna [RU]	
(721) Names of the inventor	Khusainov Robert Mukharovich [RU]	
(721) Names of the inventor	Zueva Larisa Alekseevna [RU]	
(721) Names of the inventor	Ivanov Aleksandr Aleksandrovich [RU]	
(721) Names of the inventor	Gutsenko Konstantin Konstantinovich [RU]	
(721) Names of the inventor	Ulanova Alla Mikhajlovna [RU]	
(721) Names of the inventor	Spivak Nikolaj Jakovlevich [UA]	
(721) Names of the inventor	Fil'chakov Igor ' Viktorovich [UA]	
(721) Names of the inventor	Jakovleva Natalija Ivanovna [RU]	
(721) Names of the inventor	Korobkova Ljubov ' Ivanovna [RU]	
(721) Names of the inventor	Khodarev Nikolaj Nikolaevich [RU]	
(721) Names of the inventor	Chupyrina Inna Vasil'evna [RU]	
(731) Names патентообладателя		Na
(731) Names патентообладателя		In

№2033180. Abstract

**FIELD:** medicine. **SUBSTANCE:** Intramuscular injection of leukin interferone is carried out. Proposed method have been used for patients having I and II stage of radiation sickness, for patients having vegetovascular dystonia caused by irradiation and for oncologic patients treated by radiation therapy. **EFFECT:** decreases period of rehabilitation, decreases complications. 3 dwg, 11 tbl



(19) RU (11) 2033180

(13) C1

(51) 6 A 61 K 38/21

Комитет Российской Федерации  
по патентам и товарным знакам

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Российской Федерации

1

(21) 5006385/14

(22) 040791

(46) 200495 Бюл. № 11

(71) Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (RU); Институт биофизики (RU); Институт микробиологии и вирусологии АН Украины (UA); Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (RU); Московский медицинский стоматологический институт им. Н.А. Семашко (RU); Научно-производственный центр медицинской биотехнологии (RU)

(72) Кузнецов Владимир Павлович (RU); Беляев Дмитрий Львович (RU); Бабаянц Алла Артемовна (RU); Гриценко Лидия Ивановна (RU); Хатушцева Наталья Владимировна (RU); Фролова Ирина Сергеевна (RU); Хусаинов Роберт Мухарович (RU); Зуева Лариса Алексеевна (RU); Исаанов Александр Александрович (RU); Гуценко Константин Константинович (RU); Уланов Алла Михайловна (RU); Сливак Николай Яковлевич (UA); Ожиганов Игорь Викторович (UA); Яковлева Наталья Ивановна (RU); Коробкова Любовь

2

Ивановна (RU); Ходарев Николай Николаевич (RU); Чупыриха Елена Васильевна (RU)

(73) Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (RU); Институт микробиологии и вирусологии АН Украины (UA)

(56) Проблемы радиационной медицины. Киев. 1989 с. 173-178

### (54) СПОСОБ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ЛУЧЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к профилактике и лечению лучевой болезни. Цель изобретения - сокращение сроков реабилитации и снижение осложнений, что достигается применением лейкоинферона (ЛФ) для инъекций внутримышечно. Эффективность ЛФ в реабилитации лучевых поражений была проверена в опытах на обезьянах, на людях после лучевой болезни I и II степеней и вегетососудистой дистонии после облучения на онкологических больных с курсом лучевой терапией на людях, проживающих в зонах с повышенным уровнем радиации. 3 ил., 11 табл.

RU

2033180

C1



Изобретение относится к медицине, в частности к профилактике и лечению лучевой болезни.

Известен способ реабилитации лучевых поражений путем применения Т-активина.

Однако Т-активин не оказывает существенного влияния на сроки восстановления гемопозитических и иммунокомпетентных клеток. Т-активин повышает только их функциональную активность.

Наиболее близким по техническому решению и достижению положительного эффекта к предлагаемому способу является способ реабилитации путем применения рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (РГМКСФ) после облучения.

Однако облучения обезьян проводили с экранированием костного мозга, что не ведет к поражению костного мозга, отвечающего за кроветворные клетки. У обезьян, леченных РГМКСФ, кроветворение восстанавливается на 4-7 дней раньше, чем у контрольных, однако применение РГМКСФ не влияло на исчезновение лимфо- и лейкопении.

Целью изобретения является сокращение сроков реабилитации и снижение осложнений.

Поставленная цель достигается применением препарата лейкоинферона (ЛФ) для инъекций.

ЛФ — оригинальный препарат, получен в НИИЗМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР и выпускается в сухом виде. Лекарственная форма в ампуле содержит 10000 МЕ интерферона- $\alpha$  (ИФ- $\alpha$ ), интерлейкин 1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО), макрофагингибирующий фактор (МИФ) и лейкоцитингибирующий фактор (ЛИФ).

Эффективность ЛФ была подтверждена в опытах на обезьянах с лучевой болезнью, на людях после лучевой болезни I и II степени и вегетососудистой дистонией после облучения; на онкологических больных с курсами лучевой терапии; на людях, проживающих в зонах с повышенным уровнем радиации.

**Пример 1.** Влияние ЛФ на течение лучевой болезни у обезьян.

Обезьян с массой тела 2,1-2,2 кг облучают на аппарате ИГР каантами 137 Cs в дозе 150 рад при мощности 168 рад/мин. Внутримышечное введение препарата ЛФ начинают через 24 ч после облучения. Курс лечения составляет 9 инъекций препарата на 1, 3, 5, 8, 12, 14, 21, 28, 35 сутки после облучения в дозе 10000 МЕ. Затем определяют способность ЛФ влиять на динамику разви-

тия лучевого поражения и восстановления, а именно количество лейкоцитов в венозной крови; влияние ЛФ на восстановление количества клеток красной крови, в частности количества ретикулоцитов в венозной крови; влияние ЛФ на динамику иммунологических показателей — на количество кожной микрофлоры; процент и абсолютное количество Т-лимфоцитов и Т-активных лимфоцитов; влияние ЛФ на восстановление систем иммунитета, в частности способность лейкоцитов крови вырабатывать интерферон- $\alpha$  (ИРЛ- $\alpha$ ) и интерферон- $\gamma$  (ИРЛ- $\gamma$ ) на специфические индукторы (ИРЛ- $\alpha$  — вирус болезни Нью-Касла; ИРЛ- $\gamma$  — стафилококковый энтеротоксин А); изменение активности Са/Mg-зависимой эндонуклеазы (СМЭ) мононуклеарных клеток крови. Определение проводили по общепринятым методикам.

Полученные данные представлены в табл. 1-4.

Контрольных обезьян с массой тела 2,0-2,4 кг подвергают аналогичному облучению, но лечение ЛФ не проводят. Животных наблюдают 43 сут, проводят все те же исследования, что и у опытных.

Количество лейкоцитов в венозной крови у обезьян, леченных ЛФ, на всем протяжении эксперимента выше, чем у контрольных животных в среднем на 40%, а на 22-24 дни более чем в два раза.

Количество ретикулоцитов в крови у обезьян, леченных ЛФ, на всем протяжении эксперимента выше, чем у контрольных животных в 2,7-5,5 раза, что свидетельствует о стимулирующем влиянии препарата на эритропоэз после воздействия ионизирующего облучения.

Количество кожной микрофлоры определяют в области паха правого бедра. Уровень микробов аутофлоры на коже у обезьян, получивших ЛФ, ниже по сравнению с контрольными обезьянами.

Максимальное снижение процентного содержания Т-лимфоцитов наблюдают с 9 по 15 день, и оно было одинаковым у опытных и контрольных животных.

Абсолютное количество Т-лимфоцитов и Т-активных лимфоцитов на протяжении всего опыта превышало показатели контрольного животного, а с 9 по 22 день было значительно больше у животного, получившего ЛФ.

Венозную кровь с гепарином используют для постановки ИРЛ- $\alpha$  и ИРЛ- $\gamma$ . Начиная с 9 дня и до конца опыта показатели ИРЛ- $\alpha$  и ИРЛ- $\gamma$  у опытного животного превышают в 4 раза показатели у контрольной обезьяны. Наибольшее снижение показате-

лей ИРЛ-у наблюдают со 2 по 4 день после облучения, особенно выраженное у контрольного животного.

У обезьян, получивших ЛФ, показатели по ИРЛ-α нормализуются к 15 дню, по ИРЛ-γ – к 9 дню, а у контрольных даже к концу опыта на 39 день не наступает полной нормализации. Это свидетельствует о благоприятном влиянии ЛФ на динамику ИРЛ-α и ИРЛ-γ с лейкоцитами венозной крови.

Влияние ЛФ на восстановление систем иммунитета определяют, в частности, по изменению активности Са/Mg-зависимой эндонуклеазы (СМЭ) мононуклеарных клеток крови. Используют в качестве маркера фермент, являющийся Са/Mg-зависимой эндонуклеазной клеточных ядер лимфоцитов, повышающий свою активность при первичном действии радиации на организм, а также при действии интерферона α и снижающий активность при развитии лимфопролиферативных заболеваний, определяемый посредством выделения клеточных ядер, их инкубации в условиях активации СМЭ, последующим разделении продуктов деградации эндогенной ДНК с помощью электрофореза, фотографирования и денситометрии гелей и определении активности эндонуклеолитиза согласно формуле

$$I = \frac{A-A_0}{A_0} \times 100$$

где I – активность эндонуклеолитиза;

A<sub>0</sub> – отношение ширины пика на высоте 2/3 амплитуды к 1/3 амплитуды для неинкубированных ядер;

A – то же, для инкубированных ядер в течение 1,5 ч.

Показатели активности СМЭ у животных, которые получали ЛФ после облучения, возрастают с 10 сут и к 30 дню превышают показатели более чем в 16 раз. У контрольных животных показатели активности СМЭ начинают возрастать с 7 дня и к 30 дню превышают исходные показатели лишь в 6 раз.

Таким образом, терапия ЛФ повышает активность внутриядерной Са/Mg-зависимой эндонуклеазы, что отражает улучшение иммунологического статуса лимфоцитов.

Таким образом, все проведенные исследования свидетельствуют о значительном иммуностимулирующем влиянии ЛФ и его активирующем действии на гематологические показатели у облученных обезьян.

Примечание 2. Через год после радиационного воздействия обследовали 98 человек, из которых 38 перенесли острую лучевую болезнь (ОЛБ) 1 ст. (1-1,2 Гр). 20-

ОЛБ II ст. (1,5-2 Гр), 40 – вегетососудистую дистонию (ВСД) после воздействия ионизирующего облучения в дозе от 0,5 до 1,0 Гр (все больные в возрасте от 22 до 42 лет, мужчины). Контрольную группу составили 25 здоровых людей того же возраста и пола. 17 человек получили ЛФ. II – Т-активин. У всех наблюдавшихся определяли процентное и абсолютное содержание лимфоцитов, интерфероновую реакцию лимфоцитов крови и функциональную активность фагоцитов крови. Лимфоциты периферической крови больных выделяли методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-верогарфина (ρ = 1,077 г/см<sup>3</sup>) и в реакции розеткообразования с эритроцитами барана по общепринятой методике определяли содержание Т-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов. Для идентификации лимфоцитов с супрессорной и хелперной функцией применяли метод, основанный на разной чувствительности этих клеток к обработке теофиллином. Интерфероновую реакцию лейкоцитов крови проводили используя в качестве индукторов интерферона вирус болезни Ньюкаста шт. Н (индуктор интерферона I типа) и конканавалин А (Sigma) – индуктор интерферона II типа. Функциональную активность фагоцитов крови (выделенные чистые популяции нейтрофильных гранулоцитов проводили, определяя показатели поглощения и бактерицидной активности) в качестве тест-культуры использовали *Staphylococcus aureus* (шт. № 209) по уровню кислородзависимого метаболизма в НСТ тесте.

Иммунокорректирующую терапию проводили ЛФ (10.000 МЕ) в/м через 72 ч три раза. Т-активин применяли согласно инструкции. У всех больных, которым вводили иммуномодуляторы определяли показатели иммунореактивности до и после лечения.

Проведенные исследования показали, что в зависимости от степени радиационного воздействия у всех больных наблюдали снижение по сравнению со здоровыми лицами абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов периферической крови. При этом в наибольшей степени эти изменения отмечаются в группе больных, перенесших ОЛБ II степени, что, по-видимому, объективно отражает степень поражения организма. Наиболее выраженные изменения обнаружены в содержании теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов, уровень которых по сравнению с показателями у здоровых лиц в несколько раз меньше. Следует также обратить внимание на то, что у обследованной группы больных с ВСД снижение уровней Т-лимфоцитов и их субпопу-

лящий было в той же степени, что и у больных, перенесших ОЛБ I ст. Данные приведены на фиг. 1, где данные следующие обозначения: Л – лейкоциты, Т<sub>об</sub> – Т-лимфоциты, образующие розетки с эритроцитами барана, Т<sub>а</sub> – Т-активные лимфоциты, образующие розетки с эритроцитами барана, Т<sub>р</sub> – Т-лимфоциты теofilлин резистентные, Т<sub>ч</sub> – Т-лимфоциты теofilлин чувствительные.

При определении показателей ИРЛ у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, установлено снижение в 2–2,5 раза способности продуцировать интерферон клетками организма больных, особенно у лиц с ОЛБ II степени (фиг. 2). Следует обратить внимание на значительное угнетение способности клеток продуцировать интерферон II типа (так называемого "иммунного" интерферона (ИФ-γ)), основная роль которого в организме – иммуномодулирующее действие.

Как следует из полученных данных (фиг. 3), во всех группах больных отмечали статистически значимое по сравнению с контролем снижение поглотительной способности фагоцитов.

Исходя из того, что у больных отмечали снижение показателей активности Т-системы иммунитета и функциональной активности других клеток крови, в дальнейшем изучили возможность коррекции выявленных нарушений с помощью ЛФ или Т-активина, взятого для сравнения на группе больных с ОЛБ I. Из данных табл. 5 видно, что терапия ЛФ приводила к нормализации количества тромбоцитов, лейкоцитов, Т-общих лимфоцитов и чувствительных к теofilлину Т-лимфоцитов (в основном лимфоциты с супрессорной функцией) увеличивалось до уровня контроля (здоровые лица). Применение Т-активина не обеспечивало нормализации количества тромбоцитов, лейкоцитов и чувствительных к теofilлину Т-лимфоцитов.

Показатели фагоцитарной активности свидетельствуют о выраженном положительном влиянии ЛФ на активность нейтрофилов больных ОЛБ-I. Применение Т-активина не оказывало положительного влияния на эти показатели (табл. 6).

Далее представлены примеры по влиянию ЛФ на осложненное течение последствий воздействия ионизирующего излучения.

**Пример 3.** Больной Т., 25 лет, ВСД (вегетосудистая дистония) на фоне перенесенной лучевой травмы. Заболел остро 8.06.86. Резко повысилась температура до 39,8° С. Появилась пиодермия на руках и

ногах, кровоизлияния на конечностях. Язык обложен, понос, кожные покровы влажные, бледные. Пульс 122, дыхание 24 в мин, АД – 100/60; 15. 16. 17.06 – температура 40,2 – 40,7° С. Из крови высеян золотистый стафилококк, устойчив к пенициллину, ампициллину, полимиксину, ристомину, слабо чувствителен к тетрациклину, левомицетину, стрептомицину, гентамицину. Заключение лечащего врача – сепсис, септический миокардит, перикардит, васкулит легочных сосудов, тромбоинфарктная пневмония с абсцедированием. Лечение гентамицином 240 мг/сут., левомицетином, нистатином (500х4), клофоран 4 г в в/в, введение альбумина, гемодез, УФО крови, антистафилококковый гамма глобулин не привели к улучшению. С 17.06 в схему лечения включен лейкинферон, который трижды вводили внутримышечно в дозе 10000 МЕ с интервалами между введениями 48 ч. Через сутки после первого введения лейкинферона (18.06) температура понизилась до 37,6° С, а затем 19.06 – до 36,5° С. СОЭ до введения лейкинферона – 40, через 14 дней после начала интерферонотерапии – 19. До введения лейкинферона, в ходе лечения и через 14 дней после начала курса интерферонотерапии проводились иммунологические исследования, свидетельствующие о восстановлении показателей иммунобиологической реактивности организма (табл. 7). 30.06 выписан для санаторного лечения.

**Пример 4.** Больной П., 23 года, больница № 25. Диагноз: лучевая травма (ОЛБ – I). Общее состояние больного удовлетворительное. Температура тела 36,8° С. АД – 120/80, пульс 86. Трахеит. Органы пищеварения и кожные покровы в норме. Тромбоциты – 135, лейкоциты – 3,1.

С 8.06 применили лейкинферон по общей схеме – 3 инъекции по 10.000 МЕ на курс с интервалом между введениями 48 ч. До лечения и через 14 дней после начала интерферонотерапии определены показатели иммунологической реактивности организма (табл. 7). Как следует из полученных данных, показатели иммунной системы организма больного и гематологические показатели имели тенденцию к нормализации. Улучшилось общее состояние.

**Пример 5.** Больной С., 28 лет, больница № 25, поступил 15.05.86. На фоне лучевой травмы (ОЛБ – 2) развилась острая, тяжелой пневмонии с множественными геморрагиями. Проводимое патогенетическое лечение не давало положительных сдвигов в клиническом течении пневмонии. С 5.06.86 больной переведен в асептический бокс, состояние тяжелое, температура 39,2° С. С



10.06.86 г. в схему лечения включили лейкоинтерферон (10000 МЕ/инъекцию), который вводили с интервалом 48 ч между инъекциями (3 инъекции на курс). После второй инъекции больному стало значительно лучше, температура снизилась до нормальной, снизилась аускультативные проявления, которые после интерферонотерапии начали нормализоваться. Особенно следует отметить рост тромбоцитов. Одновременно до и после введения лейкоинтерферона определяли иммунобиологические показатели организма (табл. 7).

03.07.86 г. больной переведен на санаторное лечение.

Важно отметить, что при всех формах лучевой болезни ЛФ стимулировал показатели фагоцитоза, повышал резервные возможности фагоцитов, увеличивал или нормализовал количество лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций.

Выраженный иммунокорригирующий и иммуностимулирующий эффект ЛФ способствовал и быстрому излечению тяжелых инфекционных осложнений у больных, получивших дозу ионизирующих излучений до 2 Гр.

Пример 6. Больная Е., 30 лет, проживала во II зоне (15-40 юри на км<sup>2</sup>) на протяжении 4 лет. Диагноз: хронический пиелонефрит, часто общая слабость, недомогание, субфебрильная температура.

Больная Т., 27 лет, проживала во II зоне на протяжении 4 лет. Диагноз: хронический бронхит, часто общая слабость, недомогание, субфебрильная температура, частые ОРВИ.

Больные получали ЛФ в/м по 10.000 МЕ три раза через 72 ч.

Всего из обследованных 23 больных 11 проживающих в этой зоне получали ЛФ.

Данные представлены в табл. 8. У больных, получавших ЛФ, отмечают снижение титров R-белков, количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), тенденцию к увеличению количества лейкоцитов и сывороточных иммуноглобулинов, улучшалось общее состояние, исчезало чувство слабости и недомогания, прекратился субфебрилитет.

Пример 7. Обследовали родильниц, проживающих во II зоне на протяжении 4 лет.

Родильницы К., 26 лет, М., 28 лет, и П., 21 лет получали ЛФ в/м 10.000 МЕ сразу после родов и через 48 ч.

Родильницы Ж., 20 лет и Т., 27 лет ЛФ не получали. Кровь исследовали в день родов и на 5-й день после родов. Данные приведены в табл. 9. ЛФ благоприятно и нормализующе влияет на содержание R-белков и ЦИК, повышает активность системы комплемента.

В то время как у родильниц, не получавших ЛФ, наблюдают выраженную нестабильность в динамике тех же показателей сниженную способность к образованию ЦИК при высокой активности R-белков.

Пример 8. Влияние ЛФ на онкологических больных с курсами лучевой терапии.

Больная А., 65 лет., больная К., 69 лет и больная Я., 60 лет.

Диагноз: рак молочной железы II б - III б стадии. Лучевая терапия проводилась курсом дистанционной гамматерапии на аппарате АГАТ - R с кобальтовым источником излучения методом обычного фракционирования на опухоль и зоны регионарного метастазирования, ежедневно 5 раз в неделю на протяжении 32 дней. Разовая доза 2 Гр. Суммарная доза составила 44 Гр.

Больная А., 65 лет получала ЛФ 10000 МЕ в/м за 7 и 3 дня до начала лучевой терапии и 2 раза в неделю на протяжении всего курса облучения. Всего на курс больная получила 10 инъекций ЛФ.

Больная К., 69 лет и больная Я., 60 лет ЛФ не получали.

У всех трех больных проверяют количество лейкоцитов, процентное и абсолютное содержание лимфоцитов до облучения, в середине курса после получения дозы в 22 Гр и в конце курса. Данные представлены в табл. 10.

У больной, получавшей ЛФ, не отмечалось снижения лимфоцитов и лейкоцитов, в то время как у больных, не получавших ЛФ к середине курса лучевой терапии наблюдалось значительное снижение количества лейкоцитов, а также лимфоцитов как процентное, так и абсолютное по сравнению с исходными данными.

Таким образом, ЛФ оказывает благоприятное влияние на показатели белой крови: количество лейкоцитов и лимфоцитов в процессе курса лучевой терапии.

Пример 9. Влияние ЛФ на процессы репарации у онкологических больных после курса лучевой терапии.

Больная Ж., 52 года и больная К., 58 лет.

Диагноз: рак молочной железы III стадии.

После курса лучевой терапии в 40 и 42 Гр соответственно больным была произведена радикальная операция мастэктомии по Холстеру.

Больная Ж., 52 года, за сутки до операции и на 2-й и 5-й дни в послеоперационный период получала ЛФ по 2 мл в/м - всего 3 инъекции препарата.

В послеоперационном периоде у этой больной не отмечено повышения температуры, лимфореи и нагноения швов - в послеоперационном периоде. Заживление раны

произошло первичным натяжением, швы сняты на 10 сут. Длительность послеоперационной реабилитации составила 14 дней.

Больная К., 58 лет, не получала ЛФ. Заживление раны произошло позже, после нагноения и заживления вторичным натяжением, швы сняты на 24 день. Длительно сохранялась лимфорея до 30 дней. Длительность послеоперационной реабилитации составила 40 дней.

Средние данные по 10 больным, получавшим ЛФ, и 15 больным, не леченным им, представлены в табл. 11.

Представленные наблюдения позволяют считать, что ЛФ являются лучшим из известных средств для коррекции гематологических и иммунологических нарушений у людей и животных, подвергшихся действию ионизирующих излучений, а также для лечения инфекционных тяжелых больных, имевших контакт с радиоактивными веществами и страдающих лучевой болезнью, и предупреждения развития инфекционных осложнений и прямых осложнений от воздействия ионизирующих излучений или лучевой терапии.

Таблица 1

Изменение количества лейкоцитов, ретикулоцитов в крови и колоний микроорганизмов аутофлоры кожи у обезьян при лечении ЛФ и без ЛФ

Время обследования, сут.	Кол-во лейкоцитов, тысяч клеток в 1 мкл		Кол-во ретикулоцитов, %		Кол-во колоний микроорганизмов аутофлоры кожи, ед.	
	обезьяна, лечен. ЛФ	обезьяна, без ЛФ	обезьяна, лечен. ЛФ	обезьяна, без ЛФ	обезьяна, лечен. ЛФ	обезьяна, без ЛФ
До облучения	11,6	11,5	7,0	11,0	137,0	18,0
После облучения						
1	-	-	16	12	-	-
2	6,0	4,0	18	13	-	-
4	8,5	3,5	8	8	-	-
6	4,1	2,4	21	6	73	4
9	6,1	4,2	34	0	77	2
13	6,8	4,5	84	31	120	0
15	10,5	4,8	48	12	120	8
18	6,8	3,7	72	21	100	14
22	8,7	3,2	78	14	78	250
23	7,6	2,7	-	-	-	-
24	9,0	3,1	53	12	68	500
30	3,9	3,1	59	13	47	500
32	4,2	2,4	-	-	-	-
37	9,1	-	157	40	0	450
39	9,8	5,0	59	62	40	больше 1000
43	7,8	7,2	156	58	2	сплошной рост

Таблица 2

Изменение абсолютных количеств Т и Т-активных лимфоцитов  
в крови у обезьян при лечении ЛФ и без ЛФ

Опыт					Контроль				
Лейкоцы- ты $10^9/л$ крови	%	Т-лимфоци- ты ЕРОК, абс.к-во	%	Т-активн. лимфо- цит. ЕРОК, абс.к-во	Лейкоцы- ты $10^9/л$ крови	%	Т-лим- фоциты ЕРОК, абс.к-во	%	Т-активн. лимфоцит. ЕРОК, абс.к-во
До облу- чения 7.4	51	2040	38	1520	8.4	60	3220	37	1985
После об- луч. (сут.)									
2 6.0	50	1800	35	1260	6.5	62	1494	35	857
9 6.1	45	1774	33	1322	3.8	50	800	27	432
15 10.5	50	3045	30	1827	4.2	51	642	31	390
22 8.7	82	3138	31	1186	2.3	54	540	35	348
43 7.8	65	2892	37	1616	11.7	60	2152	39	1418

Таблица 3

Изменение интерферонпродуцирующей активности лейкоцитов крови  
обезьян при лечении ЛФ и без ЛФ

Срок, сут	Активность интерферона $\alpha$ ед/мл		Активность интерферона $\gamma$ ед/мл	
	опыт с ЛФ	контроль	опыт с ЛФ	контроль
До облучения	640	640	128	128
После облучения				
1	320	320	16	16
2	80	80	16	16
4	80	80	16	8
9	160	40	64	16
15	640	160	64	16
28	640	160	64	16
39	640	80	128	32



Таблица 4

Изменение активности СМЭ мононуклеаров крови обезьян при лечении ЛФ и без ЛФ

Срок, сут	Активность СМЭ, ед.	
	опыт с ЛФ	контроль
До облучения	70	70
После облучения		
7	-	93
10	233	-
30	1167	455

Таблица 5

Влияние ЛФ и Т-активина на показатели иммунореактивности больных с ОЛБ-1

Клиниче- ский диаг- ноз	Показатель иммунореактивности организма, $\text{px} \cdot 10^9/\text{л}$						
	Лейко- цит	Т-общ.	Т-акт.	Т-теофил. резист.	Т-теофил. чувствит.	Т-рез. Т.чувств.	Лейко- цит
Здоровые лица	$6 \pm 0,3$	$0,82 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,01$	2,4	$1,8 \pm 0,1$
ОЛБ-1	$4,4 \pm 0,3$	$0,75 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,07$	$0,05 \pm 0,01$	8,0	$1,3 \pm 0,1$
ОЛБ-1 + ЛФ	$6,7 \pm 0,7$	$1,18 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,08$	$0,24 \pm 0,02$	3,7	$2,1 \pm 0,3$
ОЛБ-1 + Т-активин	$4,9 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,05$	$0,16 \pm 0,01$	3,9	$1,4 \pm 0,1$

Таблица 6

Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов крови у лиц, подвергшихся радиационным воздействиям

Показатель фаго- цитоза	Здоровые лица	Лица с ОЛБ-1	Лица с ОЛБ-1, леченные с ЛФ	Лица с ОЛБ-1, леченные с Т-ак- тивинном
ФИ, %	$77 \pm 5,0$	$71 \pm 5,2$	$81 \pm 6,0$	$66 \pm 4,8$
ФЧ, условные единицы	$8,2 \pm 1,6$	$6,1 \pm 0,46$	$9,3 \pm 0,47$	$5,9 \pm 0,64$

Примечание: ФЧ - (фагоцитозное число) - это среднее количество микробов, фагоцити-  
рованных одной клеткой.

ФИ - (фагоцитозный индекс) - это % клеток, принявших участие в фагоцитозе.

Таблица 7

Влияние ЛФ на гематологические и иммунологические показатели у больных с ОЛБ

Клинический диагноз	Возраст	Время исследова- ния	Лейкоциты, тыс. на 1 мкл	Лейкоциты, тыс. на 1 мкл	Тот. тыс. на 1 мкл	Тот. тыс. на 1 мкл	Лимфоциты, тыс. на 1 мкл	Тромбоциты, тыс.
ВСД	25	До получения	4,6	1,65	0,511	0,49	0,26	172
		После получения ЛФ	6,2	2,07	1,02	0,63	0,21	220
Контроль (здоровый без облучения)	24,5	До получения	6,5	2,1	1,21	0,73	0,18	210
		После получения ЛФ	3,1	0,76	0,31	0,12	0,24	135
ОЛБ-1	23	До получения	5,2	2,9	0,82	0,42	0,23	212
		После получения ЛФ	6,4	2,07	0,894	0,523		228
Контроль (здоровый без облучения)	23	До получения	2,8	0,75	0,352	0,265	0,075	122
		После лечения с ЛФ	5,1	1,4	0,756	0,434	0,096	210
ОЛБ-2	28	До получения	6,0	2,1	1,3	0,65	0,20	240
		После лечения с ЛФ						
Контроль (здоровый без облучения)	27	До получения						
		После лечения с ЛФ						

17

2033180

18

Продолжение табл. 7

Клинический диагноз	Моноциты				Нейтрофилы			
	НСТ-тест: услед.		ПО		НСТ-тест: услед.		ПО	
	Спонтан	Стимул	ФИ, %	ФЧ	Спонтан	Стимул	ФЧ, %	ФЧ
ВСД	9	16	41	3,0	53	58	56	4,9
	12	29	51	6,9	52	73	92	7,2
	9	38	52	4,3	13	41	77	8,2
ОЛБ-1	5	6	45	2,7	36	43	55	4,3
	12	21	46	3,3	70	87	75	6,5
	10	34	54	5,2	14	42	78	10,0
ОЛБ-2	10	14	38	2,7	32	40	56	3,8
	16	30	46	4,8	48	79	80	7,5
	8	34	52	4,3	13	41	77	8,2

2033180

20

Таблица 8

Влияние ЛФ на иммунологические и гематологические показатели у женщин детородного возраста, проживающих во II зоне (15-40 кюри/км<sup>2</sup>)

Показатель	Количество лейкоцитов в 1 мкл крови $\times 10^3$	R- белки титр	ЦИК, ед	Ig G	Ig M	Ig A	C <sup>1</sup>
I.Б-я Е., 30 лет до ЛФ	4.9	1:64000	75	11.3	0.7	2.5	-
через 21 день после курса ЛФ	5.8	1:5000	20	12.0	1.3	2.1	-
II.Б-я Т., 27 лет до ЛФ	5.2		210	10.7	0.8	2.4	40
через 21 день после курса ЛФ	6.2		50	13.4	1.3	2.0	75
III. Норма		1:3200-1:6400	до 50			50	

Таблица 9

Влияние ЛФ на показатели неспецифической резистентности у родильниц, проживающих во II зоне Брянской области

Родильницы	Роженица № и.б.	R- белки	ЦИК	C <sup>1</sup> (комплемент)
I. получавшие ЛФ	1) 942	100.000	170	50
		25.000	80	75
	2) 1003	100.000	90	50
		25.000	75	75
	3) 1001	12.800	30	30
		3200	55	40
II.	1) 768	50.000	35	30
		25.000	15	75
	2) 834	3200	25	30
		25.00	65	30
II. не получали ЛФ	3) 836	1600	10	30
		12800	105	30

Примечание. Числитель - данные в день родов, знаменатель - данные через 5 дней после родов.



Влияние ЛФ на гемолитические показатели при лучевой терапии у онкологических больных (рак молочной железы)

больные	Масса тела, кг — суммарная доза, Гр	Стадия забо- левания	Сроки иссле- дования	Лейкоциты пх10 <sup>9</sup> /л	ПЯЛ, %	ПЯЛ, абсо- лютн. к-во	Лимфоциты, %	Лимфоциты, абсолютн. количество	Лимфоциты, % от исход- ных данных до лечения
Больная А., 55 лет. ЛФ получала	68 — 44	III Б	До лучевой терапии	5,2-100%*	60	3120	38	1976	100
			В середине курса	7,0-134,6%	68	4760	25	1750	88,5*
			После луче- вой терапии	5,4-103,8%	67	3618	25	1350	68,3*
Больная К., 69 лет. ЛФ не получала	73 — 44	III Б	До лучевой терапии	8,0-100%	57	4560	38	3040	100
			В середине курса	6,8-82,5%	75	4950	10	660	21,7*
			После луче- вой терапии	5,2-65%	76	3952	20	1040	34,2*
Больная Я., 60 лет. ЛФ не получала	107 — 44	III Б	До лучевой терапии	4,3-100%*	80	3760	18	846	100
			В середине курса	4,3-91,5%	81	3483	17	731	86,4*
			После луче- вой терапии	3,8-80,8%	74	2812	22	836	98,8

\* - Помечено процентное содержание клеток крови от исходных данных до лечения, принятых за 100% для каждой больной

Таблица 11

Характеристика больных раком молочной железы и влияние  
лейкинферона на течение послеоперационной реабилитации

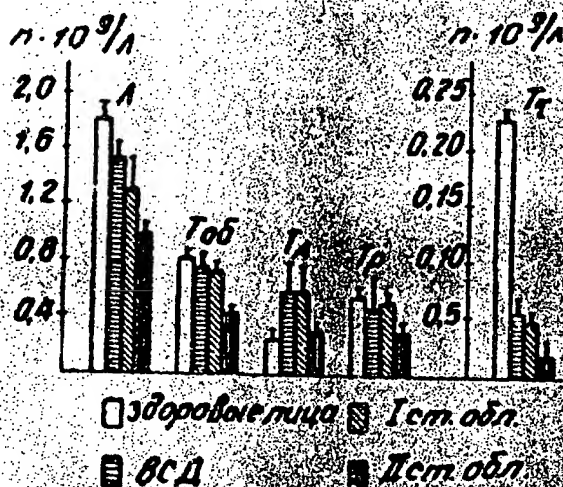
Показатель	Группа сравнения	Группа лейкинферона
Кол-во больных	15	10
Средний возраст, год	$53.3 \pm 1.6$	$49.8 \pm 2.7$
Предоперационное лечение:		
Рентгенотерапия (%)	13 (87)	8 (80)
Рентгенотерапия + химиоте- рапия	2 (13)	2 (20)
Вид операции (%)		
по Холстеду	13 (87)	9 (90)
из них с овариозэктомией	5 (38.5)	3 (30)
по Пирогову	2 (13)	1 (10)
Количество случаев с нагное- нием швов (%)	4 (26.7)	1 (10)
Средняя продолжительность нагноений, день	$23.8 \pm 2.7$	20
Количество случаев лимфо- реи (%)	10 (66.7)	3 (30.0)
Средняя продолжительность лимфореи, день	$25.9 \pm 2.8$	$16.0 \pm 3.8$
Характер заживления:		
первичным натяжением (%)	11 (73.3)	9 (90)
средний срок снятия швов, день	$15.3 \pm 1.0$	$11.9 \pm 0.6$
вторичным натяжением (%)	4 (26.7)	1 (10)
средний срок снятия швов, день	$21.8 \pm 0.9$	18.0
Число больных с лихорадоч- ной реакцией (%)	8 (53.3)	3 (30.0)
Средняя продолжительность лихорадки, день	11.5	5.3
Общая продолжительность послеоперационной реабили- тации, день	$29.6 \pm 0.2$	$19.3 \pm 2.5$



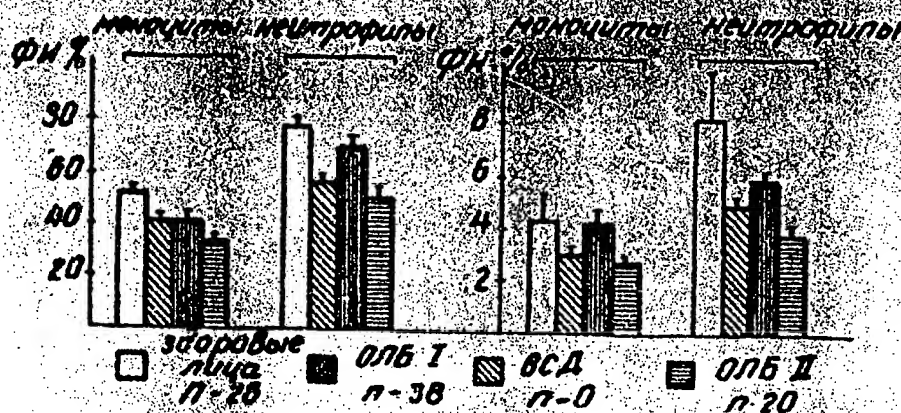
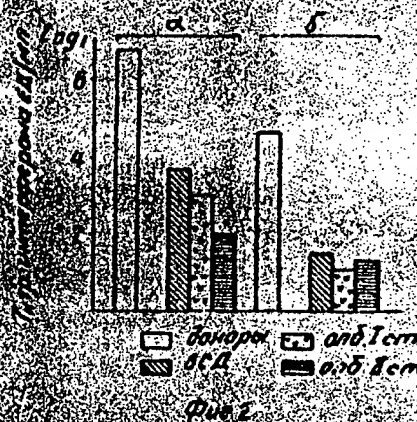
# Формула изобретения

СПОСОБ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ЛУЧЕВЫМ ПОРАЖЕНИЕМ, включающий введение иммуномодулятора, отличающийся тем, что, с целью сокра-

щения сроков реабилитации и снижения осложнений, в качестве иммуномодулятора вводят лейкинферон для инъекций внутримышечно.



Фиг. 1



Фиг. 3

Редактор Т.Пилипенко

Составитель В.Кузнецов  
Техред М.Моргентал

Корректор М.Куль

Заказ 157

Тираж

Подписное

НПО "Поиск" Роспатента  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101